

L'Intoxication aiguë par le Véronal et le Dial

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Juin 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Auguste MAITRE

Externe des Hôpitaux de Lyon

né à CUISEAUX (Saône-et-Loire) le 18 Août 1898



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

1923

L'INTOXICATION AIGÜE
PAR LE VÉRONAL ET LE DIAL

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1922-1923 — N° 116

L'Intoxication aiguë par le Véronal et le Dial

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Juin 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Auguste MAITRE

Externe des Hôpitaux de Lyon

né à CUISEAUX (Saône-et-Loire) le 18 Août 1898



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

1923

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire
 Doyen
 Assesseur

M. HUGOUNENQ
 MM. J. LEPINE.
 ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT,
 A. FLORENCE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TESSIER
Cliniques chirurgicales :	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique	COMMANDEUR.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires	WEILL
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	POLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	LANNOIS
Chimie biologique et médicale	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie	N.-JOSSE
Matière médicale et Botanique	AND
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	CLUZET
Anatomie	HUGOUNENQ
Histologie	MOREL
Physiologie	BRETIN
Pathologie interne	GUIART
Pathologie et Thérapeutiques générales	LATARJET
Anatomie pathologique	POLICARD
Chirurgie opératoire	DOYON
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	COLLET
Médecine légale	MOURIQUAND
Hygiène	PAVIOT
Thérapeutique	VILLARD
Pharmacologie	ARLOING (F.)
	Etienne MARTIN
	COURMONT (P.)
	PIC
	MOREAU

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Embryologie	GRAVIER.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Stomatologie.	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	TRILLAT	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	SARVONAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (L.)	FLORENCE (G.)	BONNET
TAVERNIER	PIERY	ROCHAIX	NOEL, chargé
CADE	COTTE	CORDIER	des fonctions
GARIN	DUROUX		

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. TEISSIER, *président*, M. MOURIQUAND, *assesseur*
 MM. CADE et CORDIER, *agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MA SŒUR ET A MES FRÈRES

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TEISSIER
Commandeur de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique Médicale

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MM. LE DOCTEUR PATEL
DOCTEUR LAROYENNE
PROFESSEUR VILLARD
PROFESSEUR COURMONT
DOCTEUR PÉHU
DOCTEUR CADE

AVANT-PROPOS

Le premier stage dans les Hôpitaux que nous a imposé la Faculté nous a conduit dans le service du Professeur Teissier ; nous y sommes revenu trois ans après pour un trop court semestre d'externat ; et c'est là encore que, en fin d'études, nous avons trouvé le sujet de ce travail.

Après donc nous avoir enseigné les notions élémentaires de médecine ; après, plus tard, nous avoir fait profiter, avec le dévouement qu'on lui connaît, de son grand sens clinique et de son inépuisable expérience, le Professeur Teissier nous fait l'honneur de présider notre thèse. Nous le prions de trouver ici l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

Notre semestre d'externat nous avait fait apprécier beaucoup la bienveillance de MM. les Chefs de Clinique J.-F. Martin et Bocca ; l'intérêt qu'ils ont porté à notre thèse nous crée envers eux une dette nouvelle ; nous leur adressons nos sincères remerciements. Nous remercions également, et bien vivement, le Docteur Milhaud, moniteur de la Clinique, et le Docteur Mantelin, interne du service ; les renseignements qu'ils nous ont transmis nous ont été précieux pour la rédaction de notre thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

L'INTOXICATION AIGÜE PAR LE VÉRONAL ET LE DIAL

INTRODUCTION

La salle Saint-Augustin de l'Hôtel-Dieu, qui fait partie du Service dirigé par notre Maître le Professeur Teissier, vient d'avoir pour hôtes, séparés par un court laps de temps, deux individus en pleine période d'intoxication aiguë par des hypnotiques : en décembre 1922, c'est le véronal qui est en cause ; en avril 1923, c'est le tour du dial.

Comme nous le verrons dans une brève étude, le véronal et le dial, très voisins chimiquement, ont des propriétés thérapeutiques identiques. L'intoxication aiguë provoquée par l'ingestion de doses excessives, se traduit par un syndrome clinique similaire dans l'un et l'autre cas. Il nous a donc semblé intéressant de réunir ces deux observations dans une même étude, et d'utiliser cette occasion pour faire une revue générale de la question de l'intoxication aiguë par le dial et par le véronal.

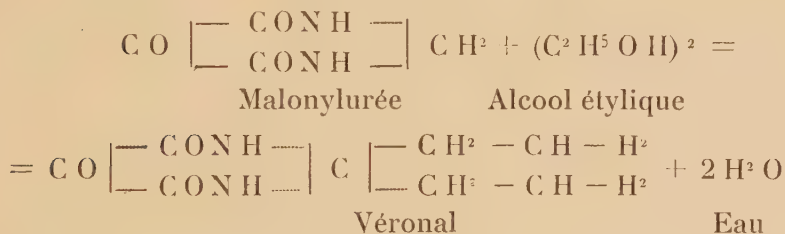
Après un court parallèle chimique et posologique entre le véronal et le dial, nous exposerons les faits

d'intoxication aiguë actuellement connus ; d'abord, nos observations inédites, puis, en un tableau statistique, les cas publiés antérieurement, et enfin, les quelques faits rapportés d'expérimentation sur les animaux. Nous analyserons ensuite les notions générales qui se dégagent de tous ces faits, en envisageant la question dans son ensemble. Nous insisterons en passant sur quelques points dont l'intérêt nous semble grand, à savoir : le rôle des reins, qui a été signalé déjà par quelques auteurs, et le rôle du foie, qui jusqu'ici n'a pas été mis en lumière ; l'étude attentive de nos observations nous permet d'affirmer sa réelle importance.

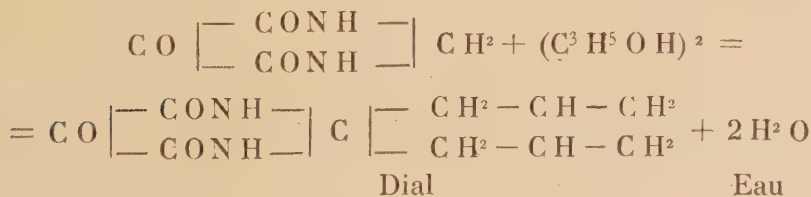
Véronal et Dial.

Le dial, comme le véronal, est un hypnotique du groupe des uréides. Tous deux sont des dérivés directs de l'acide barbiturique ou malonylurée qui naît lui-même de l'union de l'urée avec l'acide malonique.

Si sur la malonylurée on fait agir l'alcool éthylique, un double radical gras éthyle de cet alcool se combine à la malonylurée, et on obtient le véronal ou diéthylmalonylurée, suivant la formule :



Si au lieu de l'alcool éthylique, c'est l'alcool allylique qui agit, c'est un double radical gras allyle qui, se combinant à la malonylurée, donne le dial, ou dialylmalonylurée).



Les propriétés physiques du véronal et du dial ont de grandes analogies. Se présentant à l'état pur sous forme de cristaux incolores, ces corps sont solubles dans l'eau bouillante, l'éther, l'acétone, l'alcool chaud. Le véronal est fusible à 190° ; le dial à 170° .

Les réactions chimiques qui les caractérisent sont identiques : tous deux précipitent par la solution de nitrate de mercure du Codex ; tous deux additionnés d'une solution de nitrate d'argent ammoniacal donnent un précipité blanc qui cristallise ; tous deux donnent avec le xanthidrol des dérivés xanthylés. Ce sont ces dérivés xanthylés qui servent à distinguer dans la pratique le dial et le véronal l'un de l'autre, grâce à leurs points de fusion distincts.

Le véronal est employé communément à la dose de 0 gr. 50 pro die ; la dose de 0 gr. 25 est souvent suffisante pour produire un sommeil rapide et d'une durée de plusieurs heures. Une dose plus forte, variant de 0 gr. 50 à 1 gr. 50 est parfois responsable de quelques malaises au réveil : étourdissements, vertiges, céphalées, nausées, vomissements. La plupart du temps, ces accidents cèdent rapidement d'eux-mêmes. La dose de 3 gr. 50 est généralement considérée comme la dose toxique. Il est cependant prudent de rester, lorsqu'on formule ce médicament, assez loin au-dessous de cette dose ; nous rapportons en effet plusieurs cas d'intoxication grave provoquée par des quantités bien inférieures ; dans le cas d'Alter en particulier, l'ingestion de un gramme de véronal a provoqué la mort du malade ; dans les cas de ce genre, d'ailleurs, il est

légitime d'invoquer une susceptibilité particulière du sujet.

Le dial, nouvellement entré dans l'arsenal thérapeutique, se formule à des doses bien inférieures à celles du véronal ; 0 gr. 10 suffisent d'ordinaire à assurer un sommeil paisible ; on ne dépasse guère 0 gr. 20 par jour. On place la dose toxique aux environs de 0 gr. 80 ; mais, étant donné la nouveauté du produit, les faits d'intoxication par le dial sont très rares, et nous n'avons pas connaissance que des observations en aient été publiées antérieurement à la nôtre.

Cas d'intoxication.

OBSERVATION I

Le malade dont il s'agit est un homme d'une trentaine d'années, robuste, qui jusque-là s'est très bien porté. On ne trouve dans ses antécédents aucune tare ; ni syphilis, ni alcoolisme.

En novembre 1922, il fait de grosses pertes d'argent, des chagrins intimes s'y surajoutent, et tout cela l'affecte si profondément qu'il en vient à envisager l'idée d'un suicide. Le 28 novembre, il réalise son dessein ; à 14 heures, en pleine rue, il absorbe coup sur coup 12 comprimés de véronal à 0 gr. 50. En quelques instants, il est envahi par une lassitude insurmontable ; mais, craignant de ne pas atteindre son but, il absorbe 6 nouveaux comprimés, totalisant ainsi 9 grammes de véronal. La prise des cachets est accompagnée de l'ingestion d'une quantité notable d'eau-de-vie ; savait-il que le véronal est très soluble dans l'alcool, et donc ainsi mieux absorbable ?

En tous cas, presque aussitôt, il a des vertiges, perd connaissance et tombe sur le trottoir, se fendant l'arcade sourcillière dans sa chute. A partir de ce moment, il ne se rappelle plus de rien.

On l'amène à l'Hôtel-Dieu dans un état d'assoupissement marqué, voisin du coma ; la respiration est bruyante, ralentie à 12 par minute. L'examen somatique est négatif ; les pupilles notamment sont normales. En secouant le malade, on le tire avec peine de son sommeil ; il répond alors d'une manière

sensée aux questions posées, mais sa parole est lente, embarrassée, et il s'endort avant de terminer sa phrase.

On pratique immédiatement un lavage d'estomac qui ne ramène rien, et on fait une injection d'éther et d'huile camphrée.

C'est à ce moment que le malade est admis dans le service du professeur Teissier ; 36 heures après l'ingestion du poison, on n'a pu recueillir que 250 cc. d'une urine trouble, laiteuse. On est pourtant certain qu'à aucun moment, il n'y a eu ni rétention ni incontinence. Cette oligurie marquée n'est pas le seul symptôme urinaire ; l'examen des urines dénote en effet l'existence d'un assez gros disque d'albumine. Le malade dort toujours profondément, et il faut des efforts énergiques pour le tirer pendant quelques instants de son état léthargique.

On pratique sur le malade les épreuves par lesquelles le professeur Teissier a coutume d'évaluer la valeur des différentes fonctions du foie, et on constate :

Une crise hémoclasique positive ;

Une glycosurie phloridzique négative ;

De l'urobilinurie considérable ;

La présence dans les urines d'acides et de pigments biliaires.

Trouble de la fonction biliaire, trouble de la fonction glycogénique, trouble de la fonction protéopexique, c'est donc une déficience générale de la cellule hépatique anesthésiée par le toxique que les recherches de laboratoire viennent de nous révéler.

Le 1^{er} décembre, 72 heures après le début de l'intoxication, le malade commence à sortir de sa torpeur ; il remue, il parle un peu ; la diurèse s'établit, et en peu de temps il urine 3 litres ; l'albumine persiste en quantité légère. Il se rendort bientôt pour toute la journée.

Le lendemain, 2 décembre, il se réveille pour un temps plus long et s'alimente un peu.

Enfin, le 7 décembre, il est redevenu tout à fait normal, et ne se plaint que d'une insomnie marquée.

Avant son départ du service, au quatorzième jour après l'ingestion du toxique, on pratique à nouveau l'étude des fonctions hépatiques ; ces recherches nous montrent le retour de ces fonctions à la normale :

Glycosurie phloridzique positive ;

Crise hémoclasique négative ;

Disparition des sels et pigments biliaires de l'urine.

Par contre, à cette date, l'albuminurie persiste encore en quantités légères.

En résumé, chez ce malade, l'intoxication s'est manifestée essentiellement par le coma, par le trouble rénal et par le trouble hépatique. Cet état a évolué en neuf jours vers la guérison complète, sans autre séquelle que la persistance d'une albuminurie légère.

OBSERVATION II

Le 6 avril 1923, à 1 heure après-midi, dans une chambre d'hôtel, un client de passage absorbe 27 comprimés de Dial et tombe dans un sommeil profond. C'est un jeune homme de 21 ans, intelligent, instruit ; mais de très bonne heure, il s'est livré à la débauche avec une frénésie et un dérèglement qui laissent soupçonner une psychonévrose. Lui aussi, il a fait récemment, au jeu, de grosses pertes d'argent ; il a résolu de mettre fin à ses jours, et pour y parvenir il a choisi ce poison.

A minuit, le propriétaire de l'hôtel fait prévenir le commissaire de police qui dirige ce jeune homme sur l'Hôtel-Dieu.

A son arrivée, on se trouve en présence d'un malade en état de coma absolu : les réflexes rotuliens sont abolis ; les pupilles sont en mydriase ; l'examen somatique est négatif. Un lavage d'estomac pratiqué immédiatement ne ramène que peu de liquide. On fait une injection de caféine et d'huile camphrée.

Le lendemain matin, 7 avril, on l'apporte dans le service du Professeur Teissier ; il est encore à ce moment dans un état de subcoma, mais il est en proie à une agitation extrême qui oblige à lui mettre la camisole de force. Il a un délire de rêve permanent et parle d'une voix mal articulée. Son pouls est régulier et bien frappé à 108. Les réflexes rotuliens sont redevenus normaux. Il persiste une légère mydriase avec bon fonctionnement des réflexes pupillaires.

L'abdomen est souple ; le foie ne déborde pas les fausses côtes ; mais, bien que le malade soit en état d'inconscience absolue, la palpation profonde de l'hypocondre droit le fait grimacer.

Le malade n'a pas uriné depuis sa tentative de suicide ; on pratique un cathétérisme aseptique de la vessie pour faire la recherche du poison (le cas cité plus haut ayant donné l'éveil) ; mais dès la pénétration de la sonde dans l'urètre antérieur, il émet spontanément 500 cc. d'une urine dans

laquelle on ne trouve pas la moindre trace d'albumine. On fait également une prise de sang dans le but de rechercher le toxique et les injections d'huile camphrée sont continuées.

Vingt-quatre heures après le début de l'intoxication, des appels réitérés tirent le malade de sa torpeur, et on arrive à lui arracher quelques mots sensés ; il doit faire pour parler des efforts considérables, et ces efforts déclenchent des contractions spasmodiques de la commissure buccale droite.

Le 8 avril, quarante-huit heures après le début, le malade commence à parler ; il n'est plus agité : on lui enlève la camisole de force.

Le 9 avril, il est tout à fait d'aplomb. Il agit et il parle normalement.

L'analyse du sang n'a pas décelé la présence du Dial ; par contre, par la réaction de Fabre au Nitrate de mercure, on a constaté, dans l'urine, la présence d'une quantité notable de cet hypnotique. Le cycle de l'urée n'a pas été modifié.

En somme, l'évolution de cette intoxication aiguë par le dial s'est faite en trois jours et s'est terminée par une guérison complète et sans séquelles. Elle a été caractérisée surtout par un coma entrecoupé de périodes d'agitation et de délire. Il n'y a pas eu de troubles fonctionnels apparents des reins. Par contre, il faut retenir le point douloureux net de l'hypocondre droit qui semble bien correspondre à une atteinte légère de la cellule hépatique.

Tableau statistique.

Malade de	BERENT	8 gr.	guérison
»	MASAY et DRAPIER .	4 gr. 50	guérison
»	GERHARTZ	3 gr.	guérison
»	HALD	9 gr.	guérison
»	KUHN	0 gr. 50	guérison
»	ALTER n° 1	1 gr.	mort
»	ALTER n° 2	1 gr.	guérison
»	BOUSQUET	15 gr.	mort
»	MANQUAT	0 gr. 75	guérison
»	MORSCHEN	8,50 + 5 sulfonal	guérison
»	SENATOR	2 gr.	guérison
»	DAVID	1 gr.	guérison
»	CLARKE	8 gr. (en 4 jours)	guérison
»	HARNACH	10 gr.	mort
»	DAVIES	6 gr. 50	mort
»	ROSENDORF	5 gr.	guérison
»	PÉNARD	0 gr. 90	guérison
»	HEIDUSCHKA	?	mort
»	ROSSELLO n° 1	4 gr. 50	guérison
»	ROSSELLO n° 2	4 gr. 50	guérison
»	ALEXANDER	7 gr. 50	guérison
»	DICH	2 gr. 10	guérison
»	SOUPER	6 gr.	guérison
»	MUNRO	7 gr. 50	guérison
»	RUSSEL et PARKER	?	mort
Cas cité in Journal Méd, Bordeaux . .		7 gr. 50	guérison
Malade de	LE ROY DES BARRES	6 gr.	mort
»	RENOUF	11 gr.	guérison
»	BLOCH et DÉGLAUDE	9 gr. 50	guérison
»	Georges VITRY	9 gr.	mort
»	GEIRINGER	4 gr. 50	guérison

Faits expérimentaux.

Nous venons de citer les faits cliniques d'intoxication aiguë par le véronal, et nous avons exposé tout au long deux d'entre eux ; avant de tirer de ces faits des notions d'ensemble, rapportons brièvement les faits d'expérimentation sur les animaux ; ils sont rares et ne sont pas tous concordants.

Les travaux de Roemer, les plus importants qui aient fouillé ce coin de la question, fixent à 0 gr. 40 par kilo d'animal la quantité de véronal à injecter sous la peau d'un lapin pour le tuer ; à 0 gr. 30 par kilo, la quantité nécessaire pour tuer un chat.

Raschkow a dû employer la dose très forte de 1 gr. par kilo d'animal pour faire mourir des chiens.

Pouchet et Renouf ont fait absorber à un chien de 11 kilos, cinq grammes de véronal, donc 0 gr. 45 par kilo. Ce chien n'est pas mort ; après une phase ébrieuse accompagnée de vomissements et compliquée de parésie du train postérieur, il est tombé dans un sommeil profond avec hyperthermie assez considérable et mouvements convulsifs des membres. Le chien se réveille au bout d'une douzaine d'heures ;

après vingt-quatre heures, il ne persiste plus qu'un peu de faiblesse du train postérieur ; l'état du chien est redevenu normal.

On a pratiqué un certain nombre d'autopsies des animaux morts au cours des expériences (Rœmer, Raschkow). Les lésions, d'ailleurs banales, habituellement constatées, sont les suivantes :

Dilatation du cœur droit.

Dilatation des gros troncs veineux qui sont gorgés de caillots.

Hypérémie du foie, des reins, de l'intestin.

Congestion des poumons avec foyers de broncho-pneumonie.

ÉTUDE GÉNÉRALE

Etiologie.

Les cas d'intoxication accidentelle par le véronal sont encore jusqu'ici l'exception ; et les criminels ont d'autres moyens plus radicaux et plus sûrs qui font qu'ils délaissent le véronal trop lent et trop aléatoire.

C'est donc l'idée de suicide qui est communément à la base de l'empoisonnement par le véronal ou le dial. Les héros de ces drames, souvent des psychopathes, qu'ils soient désespérés par des chagrins de cœur, des drames familiaux, des pertes d'argent ; ou qu'ils soient poussés à bout par les souffrances atroces d'une maladie incurable, s'adressent à ce moyen de préférence à d'autres pour deux raisons principales :

Et d'abord, les malades sont fascinés par l'idée qu'ils se font d'une mort douce, sans les douleurs et les terreurs qui en sont le cortège ordinaire ; mort qui

ne serait que la suite inconsciente d'un sommeil calme et sans souffrance.

D'autre part, ces produits, dial et véronal, sont délivrés sans ordonnance par les pharmaciens, et donc il est facile de se les procurer en quantité pour ainsi dire indéfinie ; et cette raison acquiert de plus en plus d'importance depuis que, par la loi de 1917, le commerce de l'opium, de la cocaïne et du haschich sont étroitement réglementés. Il n'est donc pas étonnant que les cas d'intoxication par les hypnotiques à vente libre augmentent de fréquence, comme le montrent ces récentes entrées à l'Hôtel-Dieu.

Symptomatologie.

La symptomatologie, variable dans les détails, présente cependant un ensemble de traits communs que l'on retrouve dans la plupart des observations.

Nous ne nous arrêterons pas aux cas légers où la dose absorbée est ordinairement inférieure à trois grammes. Le malade est hébété, somnolent, il a des nausées, des vomissements, des vertiges ; il se produit de l'asthénie musculaire : c'est le tableau de l'ivresse qui dure quelques heures, puis disparaît, ne laissant après lui qu'un peu de céphalée occipitale. Parfois des éruptions variées se produisent qui persistent durant quelques jours.

Décrivons plus longuement les cas graves qui peuvent être réalisés par des ingestions de 1 à 4 gr. de toxique, mais, bien plus souvent ont pour cause 6, 8, 10 grammes et plus de véronal.

L'action du poison se manifeste rapidement après l'ingestion : 15 à 30 minutes en moyenne ; parfois moins lorsque la dose a été considérable. La plupart du temps, une somnolence invincible envahit progressivement le sujet qui, d'abord hébété, tombe bien

vite dans la torpeur, puis dans un coma plus ou moins complet ; parfois, l'invasion est plus brusque encore, et simule l'ictus apoplectique ainsi que nous en rapportons le fait dans notre observation I où le malade tombe sur le trottoir et se blesse dans sa chute.

Le sommeil est alors très profond ; les excitations les plus violentes n'arrivent pas toujours à l'interrompre. Ce coma ou subcoma est parfois coupé de périodes pendant lesquelles le malade est en proie à une agitation extrême ; dans l'un de nos cas, on dut lui mettre la camisole de force ; il arrive alors qu'il vive dans un délire de rêve, et ses mouvements désordonnés s'accompagnent de mots sans suite qu'il émet d'une voix mal articulée.

Le facies du malade est le plus souvent normal ; quelquefois pâle, terreux, rarement congestionné. En général, il repose en état de résolution musculaire complète : les membres sont flasques ; lorsqu'on les soulève, ils retombent lourdement sur le plan du lit. Parfois, on assiste à des convulsions toniques rappelant le tétanos avec raideur de la nuque, opisthotonos... Dans d'autres cas, ce sont des convulsions cloniques qui agitent tout ou partie du malade ; dans notre observation II par exemple, lorsque l'on arrivait à arracher un mot à notre patient, l'effort fait par lui déclenchait des contractions spasmodiques de sa commissure buccale droite qui se prolongeaient pendant 20 ou 30 secondes.

Les réflexes tendineux, abolis pendant les périodes de coma absolu et dans les cas de résolution musculaire complète, redeviennent assez rapidement nor-

maux ; on peut même les trouver exagérés pendant les périodes convulsives.

L'examen de l'œil montre l'abolition à peu près constante du réflexe cornéen. Trois ou quatre auteurs (Alexander, Masay et Drapier, Geiringer) signalent du myosis ; dans quelques cas, la pupille est normale ; plus souvent elle est légèrement dilatée ; cette mydriase s'accompagne d'ordinaire d'une réaction à la lumière lente et paresseuse.

L'intoxication grave se traduit par un ralentissement des phénomènes respiratoires : le rythme tombe au-dessous de la normale. Dans les cas désespérés, la respiration qui est bruyante, stertoreuse présente des troubles marqués du rythme : périodes d'apnée, respiration de Cheynes-Stokes. Souvent, il existe une expectoration muqueuse, et l'on entend aux bases pulmonaires des râles fins de congestion.

Plusieurs auteurs ont signalé des troubles cardiovasculaires ; le plus souvent, c'est un pouls un peu accéléré, avec, à l'auscultation du cœur, des bruits sourds et affaiblis. Quelquefois, c'est un pouls rapide, filant, irrégulier, traduisant une défaillance cardiaque grave. Peu de recherches ont été faites sur les modifications du sang ; Rosendorf signale une augmentation des leucocytes polynucléaires qui disparaît par la suite.

Les troubles digestifs sont peu importants ; ils ne sont marqués souvent que par des nausées survenant dès le début de l'intoxication, et traduisant l'état vertigineux qui précède le coma. Assez fréquemment, des vomissements se produisent ; c'est, lorsqu'ils survien-

nent de bonne heure, une éventualité heureuse, car elle entraîne souvent le rejet d'une partie plus ou moins considérable du médicament toxique non encore absorbé; ils suppléent ainsi au lavage d'estomac médical si souvent pratiqué trop tard.

On n'avait pas signalé jusqu'ici l'existence de symptômes hépatiques dans l'intoxication par le véronal. Le Professeur Pic, en 1906, dans la thèse de son élève Pénard, admettait bien la possibilité dans ce cas d'une lésion du foie, mais n'en apportait aucune preuve. Or, dans nos deux observations, nous nous trouvons en face de symptômes hépatiques nets, symptômes passagers et ne durant qu'autant que l'intoxication, puisqu'on ne les retrouve plus quelques jours après la guérison. Dans un cas, c'est une douleur exquise provoquée par la pression au niveau du foie, douleur que le malade en plein coma traduit par un grimacement de souffrance. Dans l'autre, ce n'est pas seulement l'atteinte du foie, c'est la déficience de ses principales fonctions qui est prouvée par toutes les épreuves de recherches hépatiques : glycosurie phloridzique, crise hémoclasique, réaction de Hay, réaction de Gruelin, recherche de l'urobiline dans l'urine. Et l'hémoclasie consécutive à l'ingestion du lait, l'impuissance du foie à réagir à l'injection de phloridzine, la présence dans l'urine d'urobiline, de sels et d'acides biliaires prouvent abondamment que le toxique, en même temps qu'il s'attaquait à d'autres organes, engageait une lutte violente et sans merci avec l'élément qui a, parmi tant de devoirs, celui de défendre notre organisme contre tout poison quel qu'il soit, nous avons dit : la cellule hépatique.

Le rôle du rein a été jusqu'à ce jour mieux mis en lumière que celui du foie. Pénard cite déjà deux cas d'albuminurie provoquée par l'ingestion de doses minimes de véronal ; Rosendorf en signale un autre cas ; Alter, Morschen, Harnach, Le Roy des Barres notent une diminution considérable de la sécrétion urinaire. Dans l'une de nos observations, l'atteinte rénale est manifeste et se marque par de l'albuminurie et de l'oligurie : en 36 heures, 250 gr. d'une urine trouble et laiteuse. L'hématoporphyrinurie a été signalée dans deux cas : dans l'un d'eux, le sulfonal accompagnait le véronal comme agent toxique. La rétention d'urine ou l'incontinence sont assez rarement signalées. En résumé : albuminurie et oligurie, tels sont les deux symptômes rénaux rencontrés d'ordinaire.

La température reste très souvent normale ; parfois, elle est un peu élevée, et alors, faut-il accuser l'action du toxique sur le centre thermorégulateur, l'état spasmodique du malade, ou une légère infection broncho-pulmonaire ? On a parfois de l'hypothermie ; et lorsque la baisse est considérable et régulière, le pronostic s'assombrit.

Le malade en plein coma et dont nous venons de décrire les symptômes pathologiques peut en effet évoluer vers une issue fatale. Le coma se prolonge alors absolument complet ; les réflexes tendineux sont totalement abolis ; la température tombe à 36° et au-dessous ; très rarement on a de l'hyperthermie. La respiration est de plus en plus irrégulière avec de longues périodes d'apnée ; au pouls, l'arythmie est

complète. Au bout d'un temps variable : de quelques heures à quatre jours, la mort survient. L'anurie en est parfois la cause; parfois c'est le collapsus cardiaque ; dans d'autres cas, c'est une brusque complication pulmonaire (œdème aigu du poumon) qui termine la scène : les poumons se remplissent de râles fins, le malade crache quelques glaires, et l'asphyxie fait son œuvre.

Mais cette terminaison est heureusement assez rare; le plus souvent, et ce fut le cas dans nos deux observations, le malade évolue vers la guérison. Après un coma dont la durée varie de deux ou trois heures à trois ou quatre jours, précédée parfois d'une crise urinaire, l'amélioration survient. Le malade reprend connaissance peu à peu, très lentement, et on le conçoit si l'on se rappelle que le véronal et le dial s'éliminent par l'urine avec une extrême lenteur.

Pendant quelques jours encore, l'intoxiqué reste somnolent, apathique ; il se plaint de céphalées, de nausées, de vertiges. Parfois une paralysie fugace apparaît. A ce stade, nombre d'observations signalent des éruptions de type varié : scarlatiniforme, morbiliforme, urticarien, pemphigoïde. Nous ne les avons cependant observées dans aucun de nos cas personnels.

Enfin, au bout de six à dix jours, tout symptôme a disparu, et l'intoxiqué guéri peut reprendre sa vie normale.

Diagnostic.

Un empoisonnement par le véronal ou le dial est somme toute un fait assez rare en médecine, et le praticien n'y pensera guère s'il n'est aiguillé vers ce diagnostic par les déclarations du malade ou de l'entourage, ou par une circonstance fortuite, telle que le fait de trouver dans une poche du malade ou sur sa table une boîte de cachets ou un tube de comprimés vides.

En présence d'un malade en état d'hypnose profonde et dont on ignore qu'il a absorbé du véronal ou du dial, c'est le diagnostic des comas qui se pose, et on ne pourra guère alors procéder que par élimination.

La plaie superficielle que peut se faire en tombant l'individu intoxiqué n'en imposera pas pour une fracture du crâne, et on éliminera ainsi le coma par traumatisme cérébral. On écartera ensuite les autres comas pour lésions cérébro-méningées : l'absence de signes d'hémiplégie éloignera l'idée d'une hémorragie cérébrale ; les méningites aiguës se différencient par les symptômes qui ont précédé le coma, et d'ailleurs la ponction lombaire viendrait à l'appui du diag-

nostic. Dans la crise épileptique, le coma n'est que passager, et les antécédents, la morsure de la langue, la perte des urines, l'écume rosée péribuccale sont caractéristiques.

L'encéphalite épidémique ou léthargique peut également débiter par un sommeil allant jusqu'au coma ; mais elle est différenciée par les paralysies oculaires qui l'accompagnent à peu près constamment.

L'absence de sucre et d'acétone dans les urines fera passer outre à l'idée d'un coma diabétique.

Par contre, on ne concluera pas de la présence d'albumine dans l'urine à un coma urémique, car nous avons vu l'albuminurie exister dans l'intoxication par le véronal ; on se basera surtout sur l'absence d'œdèmes, d'hypertension, d'excès d'urée dans le sang pour rejeter ce diagnostic.

Le coma alcoolique serait reconnu par l'odeur de l'haleine et l'aspect des vomissements.

Il faudra enfin éliminer les empoisonnements par d'autres toxiques, et quelques signes cliniques pourront venir en aide ; rappelons la mydriase dans l'intoxication belladonnée ; le myosis dans l'empoisonnement dû à l'opium ; la teinte rouge de la peau et des muqueuses dans le coma dû à l'oxyde de carbone ; le liseré gingival dans le saturnisme ; l'hématurie et l'hématoporphyrinurie dans l'intoxication par le sulfonal.

Lorsque, par un moyen ou par un autre, on a été amené à songer à un empoisonnement par le véronal ou le dial, il faut en faire la preuve, et le moyen nous en est offert dans la recherche du toxique dans l'urine.

D'assez nombreux auteurs, en effet, Russel et Parker, Block et Deglaude, Rosendorff, Heiduschka ont signalé sa présence dans l'urine. La recherche en a été effectuée dans une seule de nos observations ; elle a permis à M. Dubost, chef de laboratoire du service de constater sa présence, d'ailleurs en petite quantité.

L'identification du véronal ou du dial est une chose délicate, surtout lorsqu'on n'a pas à sa disposition une quantité assez considérable d'urine. Nous allons décrire brièvement la méthode qui a été utilisée dans le laboratoire de la Clinique, pour confirmer le diagnostic dans notre Observation II.

500 cmc d'urine sont déféqués par 50 cc de sous-acétate de plomb, afin d'éliminer ces causes d'erreur que sont l'acide glycuronique et la créatinine. On élimine l'excès de plomb par une solution saturée de sulfate de soude. On filtre, puis on agite avec 50 cc. d'éther, qui dissout le véronal. La solution éthérée est desséchée au moyen de sulfate de soude anhydre, et l'éther est distillé.

Le résidu, en général cristallisé, contient donc le poison relativement pur. Sa pureté n'est cependant pas suffisante pour qu'on puisse caractériser le produit par son point de fusion. Il faut donc recourir à d'autres recherches. Plusieurs sont utilisables :

1° Une solution aqueuse de ce résidu, légèrement acide au tournesol, précipite par la solution de nitrate mercurique du Codez ;

2° Quelques gouttes de cette solution sont placées dans un verre de montre, puis additionnées d'un

volume égal de solution de nitrate d'argent ammoniacal. Il se forme rapidement un précipité blanc qui, redissout dans un peu d'eau à la température du bain-marie, cristallise par refroidissement ;

3° Cette dernière épreuve permet de différencier les dérivés différents de la malonylurée : véronal, dial, gardénal ; elle utilise la recherche de leurs dérivés xanthylés et l'étude de chacun d'eux :

Quelques centigrammes du résidu sont dissous dans un peu d'acide acétique ; on ajoute du xanthydrol en quantité double du résidu employé. On chauffe une minute au bain-marie, puis on refroidit. Il se forme un précipité cristallisé que l'on sépare avec précaution au bout de deux heures. On lave à trois reprises, avec un peu d'alcool à 95°, bouillant, et on dessèche. Il suffit alors de déterminer le point de fusion instantané des cristaux obtenus ; ces points de fusion étant remarquablement constants.

Le dérivé xanthylé du véronal fond à 246° ; celui du dial fond à 241° ; et celui du gardénal fond à 219°.

Anatomie pathologique.

Les autopsies, rares d'ailleurs, pratiquées jusqu'à ce jour, n'ont pas montré de lésions spécifiques après l'empoisonnement et la mort dus au véronal. Les seules autopsies faites systématiquement et décrites en détail sont celle de Russel et Parker, et celle de Bouvelot et Le Roy des Barres. Voici les principales lésions indiquées par ces auteurs :

Congestion intense de toute la substance cérébrale avec œdème de la pie-mère.

Congestion pulmonaire généralisée, avec, parfois, des foyers d'hépatisation.

Dilatation du cœur droit.

Congestion de l'estomac et de l'intestin.

Hyperémie des reins et du foie.

Bouvelot a trouvé le véronal dans le liquide stomacal, le foie, la rate, les intestins.

Russel et Parker signalent sa présence dans le cerveau, le foie, la rate, les reins.

Pronostic.

Sur les 33 cas d'intoxication aiguë grave par le véronal, 8 sont morts, soit un peu moins du quart. Les autres ont guéri en un laps de temps qui ne dépassait pas dix jours ; le pronostic de ces intoxications est donc relativement favorable. Si l'on en juge par la façon dont a évolué l'intoxication de notre second malade, on est amené à penser que le pronostic de l'empoisonnement par le dial est au moins aussi favorable.

Ce pronostic dépend évidemment de la dose absorbée ; les cas mortels étant causés d'ordinaire par des doses supérieures à six grammes. Mais l'examen de notre statistique montre que la dose n'est pas tout. Nous avons, en effet, un cas de mort suivant l'ingestion de 1 gramme de véronal ; nous avons, par contre, des cas d'intoxication par 7, 9 et 11 grammes et dont l'évolution fut absolument favorable.

Il faut donc tenir compte de la susceptibilité du sujet. Au premier rang des éléments de cette susceptibilité, il faut placer l'état du foie et l'état des reins ; le foie détruisant les poisons, et le rein les éliminant,

il est tout naturel de penser que si le fonctionnement de ces organes est défectueux, le poison n'est ni détruit, ni éliminé, et donc il continue son action funeste sur le reste de l'organisme. Bien plus, se trouvant devant un foie ou des reins malades, en état de moindre résistance, il en aggravera les lésions, produisant ces déficiences soudaines que révèlent la clinique ou le laboratoire : oligurie, albuminurie, pour les reins ; crise hémoclasique positive, glycosurie phloridzique négative, urobilinurie pour le foie. Il ne semble pas que ces lésions ou aggravations de lésions produites par le véronal ou le dial se constituent en lésions chroniques ; les symptômes qui les traduisent disparaissent, en effet, en même temps que les autres signes de l'intoxication.

Ces symptômes concomitants hépatiques et rénaux, se produisant brusquement dans un organisme jusque-là indemne, sous l'influence de la même cause, sont donc un nouvel élément à l'appui de cette thèse que défend depuis si longtemps le Professeur Teissier, à savoir l'interdépendance constante du foie et des reins. L'un de ces organes est-il surmené, malade ? L'autre se multiplie pour lui venir en aide, le soutenir, lui permettre de franchir ce cap difficile ; et dans la lutte contre l'ennemi commun, poison du dedans ou poison du dehors, si l'un des organes subit quelques meurtrissures, l'autre ne sortira pas indemne, et il existe des moyens : examen clinique et recherches de laboratoire, grâce auxquels le médecin peut se tenir au courant constamment de la santé de chacun d'eux.

Quels signes cliniques peuvent en pleine maladie faire prévoir l'issue fatale ? On la redoutera lorsque le coma restera absolu et ne pourra être interrompu par les secousses les plus énergiques; lorsque les réflexes tendineux resteront abolis après 24 ou 36 heures; lorsqu'on aura une fièvre au delà de 40° , ou au contraire une hypothermie qui va s'accroissant.

On notera, et on tiendra grand compte de l'oligurie extrême et de l'anurie, sans se laisser tromper par une rétention vésicale possible. Enfin des complications cardiaques : faiblesse et irrégularité du pouls, assourdissement des bruits du cœur, ou pulmonaires : symptômes de l'œdème aigu du poumon, peuvent faire prévoir une fin prochaine.

Traitement.

Dans les formes légères d'intoxication, l'évolution se fait rapide et simple, et il n'est pas utile de mettre une thérapeutique en œuvre.

Dans les formes graves, le traitement doit viser deux résultats : évacuer le toxique si possible; en combattre les effets par une médication symptomatique.

Dès que l'on soupçonne l'absorption d'une dose toxique du produit, il faut donc s'efforcer de produire des vomissements en chatouillant la gorge du malade. Si les vomissements ne se produisent pas, on pratiquera un lavage d'estomac très précoce; au besoin, on administrera un purgatif. Se souvenant que les dérivés de la malonylurée sont éliminés en très grande partie par les reins, on fera prendre des diurétiques (théobromine, scille) afin de nettoyer plus rapidement l'organisme.

La médication symptomatique consiste à tenir le malade le plus éveillé possible, à lui faire prendre des boissons stimulantes : café, alcool; en cas de défaillance cardiaque, il faut faire des injections répétées d'huile camphrée, de caféine, de spartéine, de strychnine.

nine. S'il y a des périodes d'excitation, on peut injecter un centigramme de morphine, d'autant plus volontiers que certains auteurs en font un antidote du véronal.

Enfin, comme pour tout malade en plein coma, on sondera la vessie, on donnera un lavement évacuateur; on soulèvera légèrement le thorax pour éviter la congestion hypostatique des bases pulmonaires; on veillera aux escharres sacrées.

CONCLUSIONS

1° La tentative de suicide est la cause ordinaire des intoxications par le véronal ou le dial. La fréquence en augmente depuis la loi de 1917 sur les toxiques (limitation de la vente de l'opium, de la cocaïne et du haschich).

2° Les doses qui provoquent l'intoxication varient de un à quinze grammes, sans que les effets soient proportionnels aux doses ingérées.

3° Le principal symptôme de l'intoxication aiguë par le véronal ou le dial est le coma. Les signes urinaires sont fréquents. Les signes de déficience du foie doivent être recherchés; ils sont certains dans nombre de cas.

4° Le diagnostic est presque impossible si l'on n'est pas averti de l'ingestion du toxique. Quand on le soupçonne, on le confirme par la recherche du véronal ou du dial dans l'urine.

5° La mort survient dans près du quart des intoxications graves. Si des complications cardiaques ou pulmonaires ne sont pas en cause, il semble qu'il faille incriminer une insuffisance hépato-rénale.

6° Le traitement se réduit à évacuer si possible le toxique, à soutenir le cœur, à veiller aux complications pulmonaires.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

J. TEISSIER.

Vu :

LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 5 Juin 1923.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- ALEXANDER. — Un cas d'empoisonnement par le véronal. *The British Medical Journal*, 5 juillet 1913.
- BÉRENT. — Un cas d'intoxication par le véronal. *Thérapeutische Monatshefte*, 1903, page 299.
- BLOCH et DEGLAUDE. — Un cas d'empoisonnement par le véronal. *Paris Médical*, 23 septembre 1922.
- BOUSQUET. — L'empoisonnement par le véronal. *Société de Thérapeutique*, 14 novembre 1906.
- BOUVELOT ET LE ROY DES BARRES. — Un cas d'empoisonnement par le véronal. *Bulletin de la Société médico-chirurgicale de l'Indo-Chine*, décembre 1918.
- CHITTY. — Empoisonnement par le véronal. *The British Medical Journal*, 5 avril 1913.
- CLARKE. — Empoisonnement par le véronal. *The Lancet*, 23 janvier 1904.
- DENIS. — *Thèse de Bordeaux*, 1906. Contribution à l'étude clinique du véronal.
- DICK. — Empoisonnement par le véronal. *The Brit. Méd. Journal*, 18 avril 1914.
- FABRE. — De l'identification du véronal et du dial dans l'urine. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, octobre 1922.
- FISHER et MERING. — *Therapie den Gegenwart*, 1903, page 97.
- FRASER. — Empoisonnement par le véronal. *The Brit. Méd. Journal*, 1912, tome II, page 72.

- GERHARTZ. — Empoisonnement par le véronal. *Centralblatt nerv. und psychiatr.*, 1904.
- GROBER. — Biochev. *Zumtschrif*, Bd. 31, 1911.
- HALD. — Empoisonnement par le véronal. *Centralblatt nerv. und psychiatr.*, avril 1904.
- HEIDUSCHKA. — Sur un cas d'empoisonnement par le véronal. *Arch. der Pharmaco.* — Bd. 249, 1911.
- HÖVE. — Empoisonnement par le véronal. *Brit. Méd. Journal*, 15 mars 1913.
- JOURNAL DE MÉDECINE DE BORDEAUX. — Tentative de suicide par le véronal, 25 mai 1921, page 279.
- LAING. — Un cas d'empoisonnement par le véronal. *Brit. Méd. Journal*, 8 février 1913.
- LEBEAUPIN. — Société de Thérapeutique, 16 octobre 1906.
- MANQUAT. — Intoxication par le véronal. Société de Thérapeutique, 14 novembre 1906.
- MARTIN, MILHAUD et MANTELIN. — Un cas d'intoxication par le véronal. *Lyon Médical*, 10 avril 1923.
- MARTIN et MANTELIN. — Un cas d'intoxication par le dial. *Lyon Médical* (à paraître).
- MASAY et DRAPIER. — Cas d'empoisonnement par le véronal. *Journal Médical de Bruxelles*, 1904, n° 25.
- MONGERI. — Effets toxiques du véronal. Club médical de Constantinople, avril 1905, n° 4.
- MORSCHEN. — *Thérapeutische Monatshefte*. Juin 1906.
- MUNRO. — Empoisonnement par le véronal. *Brit. Méd. Journal*, 18 avril 1904.
- PÉNARD. — *Thèse de Lyon*, 1906. Contribution à l'étude des indications et des contre-indications cliniques du véronal.
- RASCHKOW. — Toxicité du véronal. *Wiener Klinische Rundschau*, 1903, page 744.
- RENOUE. — *Thèse de Paris*, 1920. L'intoxication aiguë par le véronal.

- RÖEMER. — Etude sur le véronal. *Arch. für experimentelle pathologie*, 1911, p. 241.
- RÖSENDORFF. — Sur un cas d'empoisonnement par le véronal *Berliner Klinische Woche*, 1910, page 934.
- ROSSELLO. — Deux cas d'intoxication par le véronal. *La Semana Médica*. — Buenos-Aires, 24 juillet 1913.
- RUSSEL et PARKER. — Empoisonnement par le véronal. *Brit. Méd. Journal*, 9 mai 1914.
- SAVY. — Diagnostic des comas. — *Précis de Pratique médicale* ; tome II, page 678.
- SEMAINE MÉDICALE. — L'intoxication par le véronal ; n° du 22 mars 1905.
- SOUPER. — Empoisonnement par le véronal. *Brit. Méd. Journal*, 9 mai 1914.
- J. TEISSIER. — Considérations générales sur les synergies fonctionnelles et les associations pathologiques des deux viscères : le foie et les reins. — *Journal de Médecine de Lyon*, 20 janvier 1923.
- WILCOX. — Remarques sur le veronal. *British Medical Journal*, 16 août 1913.
-

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos	7
Introduction.....	9
Veronal et Dial.....	11
Cas d'intoxication.....	15
Faits expérimentaux.....	21
Etude générale :	
Etiologie.....	23
Symptomatologie.....	25
Diagnostic	31
Anatomie pathologique.	35
Pronostic	37
Traitement	41
Conclusions.....	43
Bibliographie.....	45
